

Synthetic Study of Kedarcidin Chromophore

著者	川田 晋司
号	41
学位授与番号	1605
URL	http://hdl.handle.net/10097/38539

氏名・(本籍)	かわ た しん じ 川 田 晋 司
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理博第1605号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科, 専攻	東北大学大学院理学研究科(博士課程)学専攻
学位論文題目	Synthetic Study of Kedarcidin Chromophore (ケダルシジクロモフォアの全合成研究)
論文審査委員	(主査) 教授 平 間 正 博 教授 山 本 嘉 則, 教授 原 田 宣 之

論 文 目 次

Chapter 1. Introduction
Chapter 2. Synthesis of Azatyrosyl Naphthoamide Moiety
Chapter 3. Revised Structure of Kedarcidin Chromophore
Chapter 4. Synthesis of Nine-membered Cyclic Epoxyenediyne Core Moiety
Chapter 5. Concise Synthetic Method for Aryl Ether Linkage
Chapter 6. Synthetic Study of Macrolide Ring System
Chapter 7. Conclusion

論 文 内 容 要 旨

第1章 序 論

ケダルシジンはタンパクークロモフォア複合型の抗腫瘍性抗生物質である。そのクロモフォアの構造は1のように報告された(Scheme 1)。アグリコンの相対配置はNMR等に基づいて決定され、絶対配置はコンピューターモデリングによって決められた。タンパクークロモフォア複合体の構造や生合成経路を考え、アグリコンの絶対配置は逆ではないかという仮説をたてた。一方、1のエポキシエンジインコア部、ナフトレン部、アザチロシン部、およびアミノ糖部の合成が報告されているだけで、それ以上の全合成研究の例はない。本研究の目的は、ケダルシジクロモフォアの全合成を目指し、その分子骨格構築法を見いだしていくとともに、ケダルシジクロモフォアの報告されている構造1を、そのフラグメント合成によって確認することである。

第2章 クロロアザチロシルナフトアミド部の合成

クロロアザチロシルナフトアミド2Rの旋光度とCDスペクトルが報告されている。光学活性なこのアミドを合成して、提案されているケダルシジクロモフォアの絶対配置を確実なものにしようと考えた(Scheme 1)。そこで、ナフトレンカルボン酸部とアザチロシン部の合成を検討した。

まず、ナフタレンカルボン酸部の合成はメチルガレートを出発原料としておこなわれた。酸クロリド中間体を合成し、塩化アルミと処理すると、目的とするナフタレンカルボン酸誘導体を合成することができた。しかし、この Friedel-Crafts 反応の収率は低く、再現性もなかった。そこで、芦澤らは、酸クロリドからケテン経由の電子環状反応によって、目的とするナフタレンカルボン酸誘導体を良好な収率で得た。

クロロアザチロシン誘導体は、Burkeらの方法を応用して合成した。すなわち、ヨードアラニン誘導体と亜鉛から合成した有機亜鉛化合物を、パラジウム触媒を用いてヨードピリジン化合物とクロスカップリングした。本反応の収率は、亜鉛の種類によって大きく変化した。微量の鉛を含む亜鉛では、全く生成物が得られなかった。一方、全く鉛を含まない亜鉛では、高収率でアザチロシン誘導体を得ることができた。これは、試薬中の微量の鉛によって、反応が阻害された結果であると考えられる。

同様な手法を用いて合成したアザチロシン部とナフタレンカルボン酸部をカップリングしてアザチロシルナフトアミド2Sを合成した。しかし、そのNMRスペクトルは報告値と一致しなかった。NMR化学シフトを比較すると、アザチロシン部の5', 6', 7', 8'位が集中的に違っていた。そこで、ケダルシジンのアザチロシン部は、 α -アミノ酸ではなく、 β -アミノ酸ではないかと推定した。

第3章 ケダルシジクロモフォアの構造訂正

ラセミ体の β -アザチロシルナフトアミド(±)-3を合成したところ、そのNMRスペクトルは天然フラグメントのそれと完全に一致した。さらに、ラセミ体の β -クロロアザチロシン誘導体を光学分割し、そのアミノ基の絶対配置を新Mosher法によって決めた。それぞれ、両エナンチオマーをアザチロシルナフトアミド3S, 3Rに変換し、旋光度とCDスペクトルを測定して、天然フラグメントのそれと比較した。その結果、ケダルシジクロモフォアの7'位、つまり、アミノ基の絶対配置はRであることがわかった(Figure 1)。そこで、(R)- β -クロロアザチロシン誘導体の不斉合成を検討した。 α , β -不飽和エステルにキラルなリチウムアミドをマイケル付加させるDavies等の方法を用いて、光学活性な β -アミノ酸誘導体を合成することができた。この β -アミノ酸誘導体のベンジル基、フェネチル基、および塩素を完全に加水素分解した後、MOM基を選択的に脱保護した。得られたフェノールをN-クロロスクシンイミドと処理すると、位置選択的に塩素化でき、目的とする β -クロロアザチロシン誘導体を不斉合成できた。Davies等の方法を用いて合成した β -クロロアザチロシン誘導体から β -クロロアザチロシルナフトアミド3を合成し、アミノ基の絶対配置がRであることを確かめた。

そして、報告されているNMRデータと本合成研究によって決められた7'位の絶対配置をもとにして、ケダルシジクロモフォアの構造を再検討した。ケダルシジクロモフォアの NaBH_4 還元による分解物は安定で、NOE等のデータが多い。そこで、この分解物の構造を再検討した。そのアミノ基の絶対配置は8'Rではなく、7'Rであることから、2つのジアステレオマーが考えられた。一方のジアステレオマーのみ、報告されている結合定数とNOEを全て満足する。従って、ケダルシジクロモフォアの NaBH_4 還元による分解物の構造から、ケダルシジクロモフォアの正しい構造は4である(Figure 1)。8位、9位、10位、11位、13位の絶対配置は、報告されている絶対配置と逆であり、当初予想した絶対配置が結果的に正しかった。

第4章 9員環エポキシエンジンコア部の合成

光学活性なヨードエノン5からケトン6を合成した(Scheme 2)。アセチレン部7と5員環部6をカップリングして、アルデヒド8を合成した。ケダルシジクロモフォア4の合成上の重要問題の1つは、高歪み9員環ジンを如何に構築するかである。飯田らは、 LiHMDS/CeCl_3 複合試剤を用いて9員環ジイ

ン構築に成功した。そこで、8をLiHMDS/CeCl₃複合試剤と反応させると、高歪み9員環ジイン9を良好な収率で得ることができた。9員環ジイン化合物は環歪みのためにアルキニル炭素の¹³C NMR化学シフトが低磁場シフトする。合成したジイン9の¹³C NMRは、飯田らが合成した9員環ジイン化合物のそれとよく一致し、9が9員環ジインであることをよく表した。したがって、この反応は、高歪みビシクロ[7.3.0]ドデカジン骨格構築の一般合成法になることが明らかになった。9の2級アルコールをメシル化し、TBAFで処理してエポキシジインを得ようとしたが、メシレートは完全に分解した。これは、フラグメンテーション反応が進行したためと考えられる。

第5章 アリールエーテルの構築

ケダルシジクロモフォア4のマクロライドを構築するためには、効率的なアリールエーテル化を実現しなければならない。そこで、フェノキシドとエポキシドの反応を計画した。フェノキシドはあまり求核性が高くなく、アルキルハライドやスルフォネートなどとの反応はきれいに進行するが、エポキシドとの反応を系統的に調べた例はほとんどなかった。そこで、エポキシド10とフェノール11とのモデル反応を検討した(Table 1)。まず、フェノールのアルカリ金属塩の反応はほとんど進行しなかった(Entry 1, 2)。これをアンモニウムフェノキシドにすると、カップリング生成物12が6割程度の収率で得られた(Entry 5, 6, 11)。さらに、ルイス酸を添加すると、より低い温度で反応は進行したが、収率の向上には至らなかった(Entry 8, 9)。一方、CsFをこの反応に用いると、定量的にカップリング生成物を得ることができた(Entry 12)。CsFを用いる反応は、ほぼ中性条件下でおこなうことができ、ケダルシジクロモフォアのアリールエーテル構築に応用できると考えられた。

そこで、より官能基化されたエポキシドの合成を検討した。トシレートを、メタノール中、K₂CO₃と処理したところ、トシレートは分解し、望むエポキシドを与えなかった。そこで、種々、検討した結果、トランスジオールの光延反応によって、望むエポキシドを高収率で得ることができた。

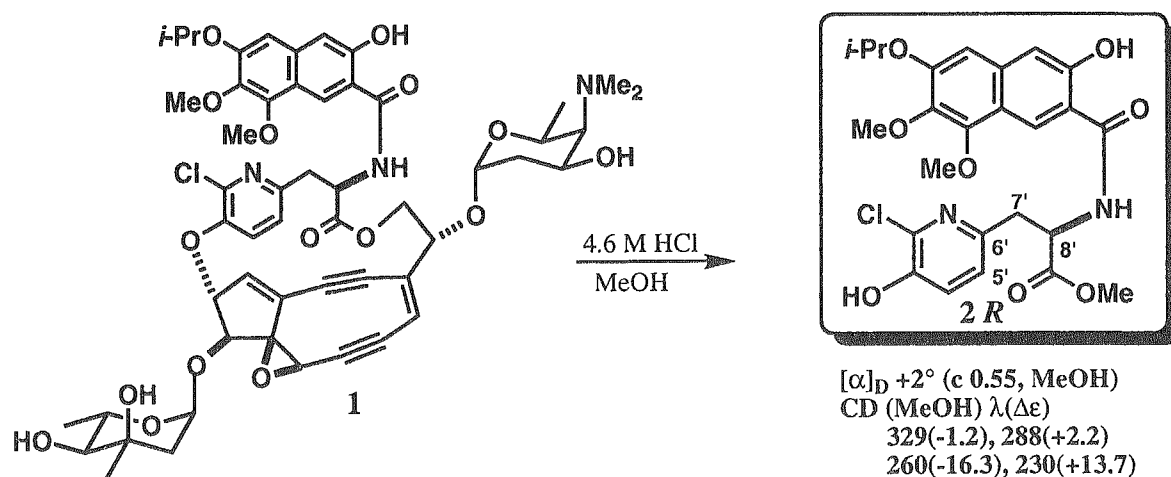
より官能基化されたエポキシドと α -アザチロシン誘導体にCsFを作用させたところ、アリールエーテルを得ることに成功した。従来、フェノールのエポキシドとのアルキル化は比較的難しかったが、CsFを用いると、十分、進行することがわった。

第6章 マクロライドの合成研究

外山、吉村らの方法に準じて合成した13からエポキシド14を合成した(Scheme 3)。一クロロアザチロシン15は非常に β 脱離しやすいが、CsFを用いるとエポキシド14とカップリングできた。カップリング生成物16からセコ酸17を合成し、マクロラクトン化を試みたが、全く18は生成しなかった。さらに、基質や反応条件を検討中である。

第7章 結 論

ケダルシジクロモフォアの報告されている構造1を4に訂正することができた。また、そのナフタレン部、アザチロシン部の合成を完了し、9員環ジイン9の構築法も確立した。さらに、これらをカップリングする上で最重要問題となるアリールエーテルの構築法も確立した。



Scheme 1. Clue for elucidation of absolute configuration of kedarcidin chromophore 1.

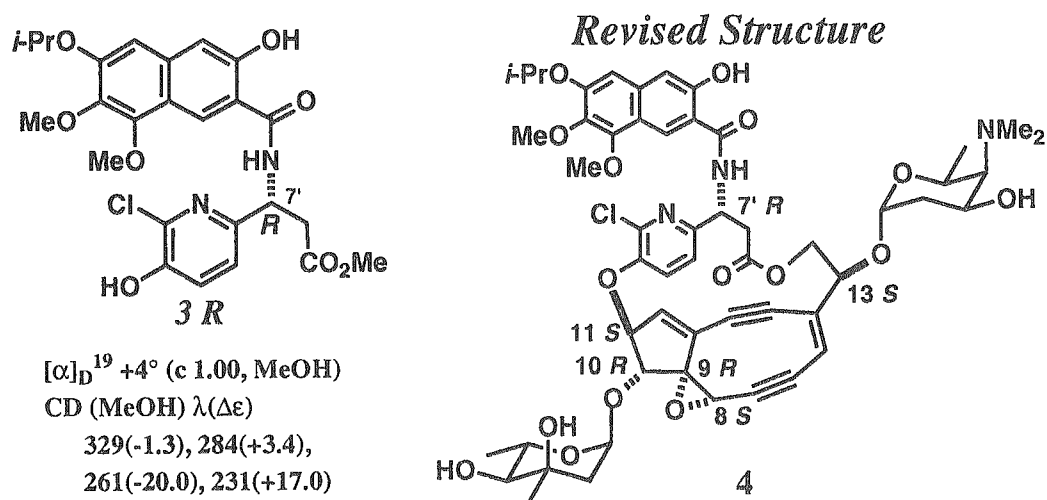
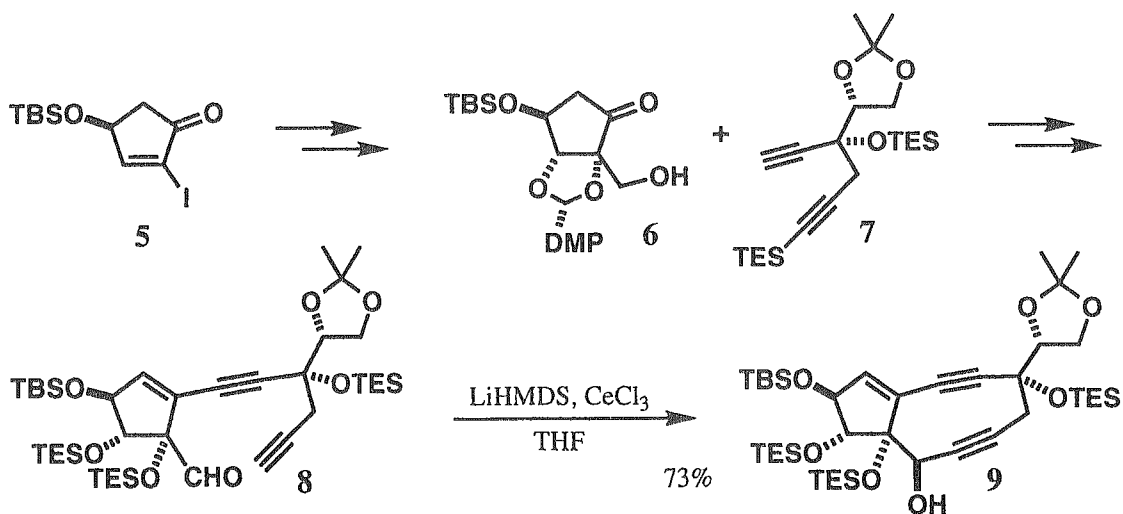


Figure 1. Revised structure of kedarcidin chromophore.



Scheme 2. Synthesis of nine-membered cyclic diyne 9.

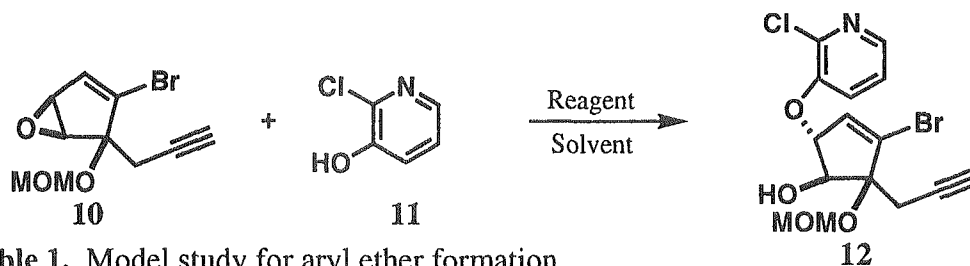
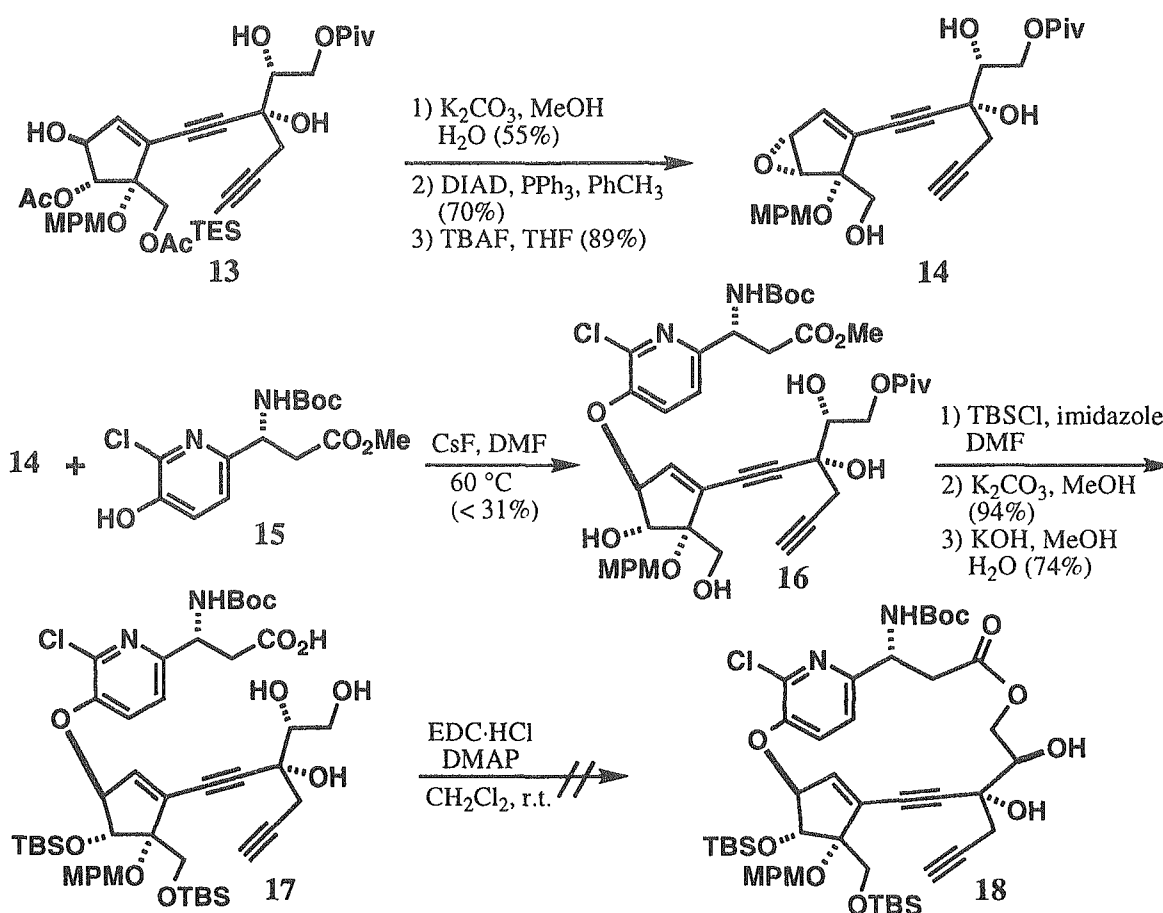


Table 1. Model study for aryl ether formation.

Entry	Reagent	Solvent	Temp./°C	Results & Yield (%)
1	NaH	THF:DMF (10:1)	r.t.	0
2	KH, HMPA	THF	reflux	very slow
3	neutral Al ₂ O ₃	Et ₂ O	r.t.	0
4	NaOH, Et ₃ NBnCl	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (1:1)	r.t.	7
5	KH, Et ₃ NBnCl	THF	65	59
6	KH, Bu ₄ NCl	DMF	60	58
7	KH, Bu ₄ NI	THF	reflux	29
8	KH, Et ₃ NBnCl, Ti(Oi-Pr) ₄ (cat.)	THF	50	39
9	KH, Et ₃ NBnCl, BF ₃ ·Et ₂ O (cat.)	THF	r.t.	very slow
10	KH, 18-crown-6	THF	60	48
11	<chem>Clc1cc(NC(=O)C2OC2)ncn1</chem> , BF ₃ ·Et ₂ O (cat.)	DMF	60	57
12	CsF	DMF	60	>99



Scheme 3. Attempted macrolactonization of 17 to 18.

論文審査の結果の要旨

川田晋司の論文は、ケダルシジクロモフォアの合成と構造改訂に関する七章から構成されている。タンパク質-クロモフォア複合型抗腫瘍性抗生物質ケダルシジンのクロモフォアは、アザチロシン誘導体を含むマクロリド構造が高歪み9員環エンジインコアに結合した非常に活性なDNA切断分子である。現代有機合成化学の合成標的としても、化学構造と機能の相関を研究する対象としても極めて興味深い。著者は、ケダルシジクロモフォアの全合成研究を精力的に進めて、報告されていた構造が誤りであったことを明らかにした。更に、ナフトイルアザチロシンやエンジインコア部の立体選択的合成法や、困難とされていたチロシンとコア部のアリールエーテル結合形成法の開発に成功して、天然物合成化学に多大の貢献をした。

第一章では、ケダルシジクロモフォアの構造と化学性、生物活性、その分子機構、および合成化学上の解決すべき問題について概説した。

第二章では、ナフタレンカルボン酸部とアザチロシン部の効率的合成法を開発し、クロロアザチロシルナフトアミド部の合成を完成した。しかし、天然物と合成品の物理定数が一致せず、天然物の報告されていた構造が誤りであることを明らかにし、推定構造を提出した。

第三章では、アザチロシン部の推定構造のエナンチオ選択的合成を達成し、天然物と比較して推定構造が正しいことを証明した。更に、核磁気共鳴スペクトルを詳細に解析し、ケダルシジクロモフォア全体の構造も訂正した。

第四章では、9員環エポキシエンジインコア部の立体選択的合成法を開発した。

第五章では、フェノールとエポキシドをフッ化セシウムを用いて結合させる極めて温和で一般性の高いアリールエーテル合成法を開発し、ケダルシジクロモフォアの当該部分構造の合成に成功した。

第六章では、マクロリド構築の方法論を検討し、ケダルシジクロモフォア全合成上の基本的問題の解決法を示した。

第七章では、著者の研究結果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学および天然物合成化学の分野に画期的な貢献をするもので、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって川田晋司提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。